

“手性分子博物馆”之旅

盛思敏, 沈珍, 陈建成*

南京大学化学化工学院, 南京 210023

摘要: 通过想象学生小 R 梦中参观“手性分子博物馆”, 来介绍手性分子的结构; 证明手性分子存在的实验——巴斯德的酒石酸铵钠盐旋光异构体分离实验; 柠檬烯的对映异构体; 手性药物沙利度胺以及不对称催化。

关键词: 手性分子; 酒石酸铵钠盐; 柠檬烯; 沙利度胺; 不对称催化

中图分类号: G64; O6

A Trip to “Chiral Molecular Museum”

Simin Sheng, Zhen Shen, Kin Shing Chan *

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, P. R. China.

Abstract: This article describes a dream of Little R visiting the ‘Chiral Molecule Museum’. It introduces the structure of chiral molecules, the experiment to demonstrate the existence of chiral molecules-experiments on the separation of optical isomers of sodium ammonium tartrate by Pasteur, the two enantiomers of limonene; chiral drug thalidomide, and asymmetric catalysis.

Key Words: Chiral molecule; Sodium ammonium tartrate; Limonene; Thalidomide; Asymmetric catalysis

1 手性结构

小 R 睡得正沉, 却忽然感觉自己在不断地下落, 等到觉得自己终于落到地面之后, 他却发现自己站在一个巨大建筑物的前面。

建筑物的大门口站着一位老人, 正招着手示意小 R 上前: “我就是这座‘手性分子博物馆’的馆长, 小伙子, 你愿意进来参观参观吗?” 小 R 往老人身旁看去, 发现旁边的石柱上正写着“手性分子博物馆”这七个大字, 顿时苦了脸。小 R 心想: 最近学校的化学课正讲到手性分子, 白天我就被它弄得头昏脑胀, 怎么睡着了还要继续被它折磨。

馆长看着小 R 愁眉苦脸的样子, 笑着问道: “听说你们学校最近在学手性分子, 那我来考考你, 手性分子是什么呢?”

“手性分子?” 小 R 苦着脸, 回忆着化学课上的内容随意答道, “手性分子就是一个中心有个碳原子, 碳上连着四个不同基团的分子吧?”

“难道不是吗?” 小 R 看向笑着在摇头的馆长爷爷, 很是疑惑。

“难道只有这样的一个分子, 才能被称为手性分子吗?” 馆长开始慢慢启发小 R, “咱们去照照那边的镜子。”

小 R 虽然疑惑, 却还是跟着馆长走到了旁边的一面镜子前面。

收稿: 2020-01-27; 录用: 2020-02-27; 网络发表: 2020-03-06

*通讯作者, Email: kschan@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学百位名师邀约项目; 南京大学国际化课程建设项目

馆长指着镜子里的小 R，望着镜子前的小 R，问道：“如果镜子里的你从镜子里走出来，到了我们这个世界里，那他和你长得一样吗？”

“一样啊！”小 R 不假思索地回答。

馆长却大笑着敲了敲小 R 的脑袋：“真的一样吗？你仔细看看，你的额头左边的那道伤疤，镜子里的你如果真走到你面前，他的伤疤会在额头哪一边呢？”

“右边！”小 R 的思路突然清晰了很多，“镜子里的我并不是和我完全相同，我们应该只是镜面对称而已，只有当我本身变得左右对称的时候，我们才可能长得一样！”小 R 回想起老师上课讲到的左右手，镜子里的左手和现实中的右手结构是一样的，因此镜子外的左手与镜子里的左手也只是镜面对称，但是真正在空间上，它们却是不能重合的。这正是手性分子的性质，也正是它们被称为“手性分子”的原因。

“镜面对称但并不重合的两个分子都可以称为一对手性分子，并不是只有中心的碳连着四个不同基团才可以被称为手性分子。或许也不用是这样的结构，换成其他结构的分子只要能满足手性的条件，也可以是手性分子，化学世界里有这样的结构吗？”小 R 期待地看着馆长。

“你说得对极了，不一定是碳，其他的原子，像氮、磷、硅，也可以连着四个基团，一样可以拥有手性(图 1)。”馆长满意地看着小 R，“至于你说的其他结构，化学的世界里当然有。”

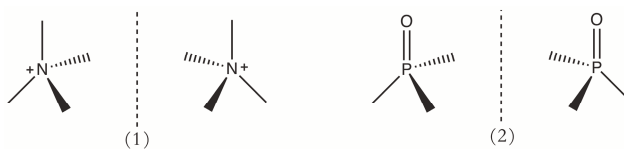


图 1 氮为手性中心(1)及磷为手性中心(2)

馆长试着引导小 R：“我们试着回忆你一开始说的以碳为手性中心的手性原子，我们可不可以把这个碳换成其他物质代替呢？”

小 R 的脑中灵机一动，他兴奋地说道：“对呀，如果是两个双键连在一起，它们又不能转动，那这个杆子不就可以被看作碳那样的手性中心吗？或者是以碳为中心的两个环？”

“是的，这两个双键的轴或是两个通过一个螺环碳原子相连的环就变成了一个手性轴，前者被称为丙二烯型化合物^[1] (图 2)，后者被称为螺环型化合物(图 3)。还有一种由两个苯环相连形成的轴手性中心，被称作联苯型化合物^[1] (图 4)，也是一种手性分子。”馆长含笑说道。

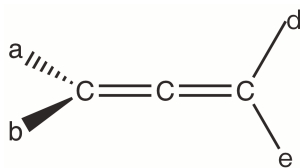


图 2 丙二烯型化合物

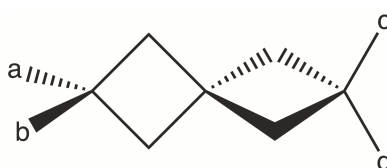


图 3 螺环型化合物

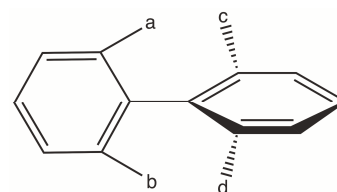


图 4 联苯型化合物

这时，小 R 发现了一个问题，他向馆长问道：“可是相连的苯环是可以旋转的呀，这样它就不是一个固定的轴了。”

馆长听见小 R 这么说，很是满意，他解释道：“确实如此，但如果两个苯环上连着很大的基团，由于空间位阻的缘故，它们俩就很难发生相对转动了。”

“原来如此。”小 R 恍然大悟，却又提出了另一个问题，“既然有了轴手性分子，那么应该还有面手性分子吧？”

馆长对小 R 举一反三的能力很是感到欣慰：“肯定有啊，我就只给你介绍一种，叫作手柄化合物^[2](图 5)，它苯环上的对位通过很多个亚甲基连接起来，变得像一个手柄，只要当这个苯环被不对称地取代，而且亚甲基的链足够短时，由于空间位阻，它就又成为了一个手性分子。至于其他的手性分子，就等你自己慢慢留意，以后去发现吧！”

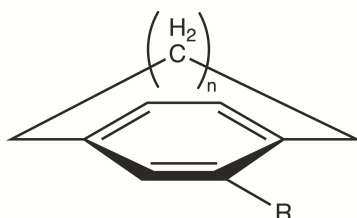


图 5 手柄化合物

2 葡萄、橘子与柠檬

馆长看着小 R 期待的目光，向他发出了邀请：“怎么样？现在你愿意进我的博物馆瞧瞧了吗？”

“好啊！”小 R 欣然答应。

小 R 随着馆长进入了第一个展馆，看见投影的屏幕上，一个男子正透过放大镜，用镊子挑拣着什么。

“他是在干什么？”小 R 疑惑地向馆长问道。

“在做实验，一个伟大的实验！”馆长答。

“可是他只是在简单地挑挑拣拣。”小 R 看着那个投影，对比着自己做过的实验，他觉得这个实验实在太过简单。

馆长耐心地解释着：“你应该知道，手性分子有着极其相同的物理与化学性质，这就导致了它们的化合物很难被分离。”

“现代色谱技术难道不能将他们分离吗？”

“这当然是可以的，”馆长解释道，“但在很久之前我们并没有这样先进技术的古代呢？我们该怎么分开它们？”

“这就是人类历史上进行的第一次手性异构体拆分的实验。你学了手性之后知道，手性分子具有相反的旋光性。而当时人们发现，葡萄酒桶底部的结晶酸化后形成的酒石酸会呈现旋光性，而从这种结晶的母液中制备出的另一种酒石酸，却没有旋光性，当时被称作葡萄酸。可它们除了旋光性外，其他的物理化学性质，却完全一样。

“当时巴斯德在显微镜下发现酒石酸铵钠盐(图 6)的结晶，其半面晶面都是向右的，而葡萄酸铵钠盐晶体的半面晶面，一半向左、一半向右，于是他将这两种晶面挑选出来，用偏光镜检测，最后发现，其中半面晶面向左的，呈现左旋光性，向右的呈现右旋光。所以他推断，葡萄酸铵钠盐晶体含有面对称的两种酒石酸铵钠盐晶体。而这个实验最后也证明了旋光异构的现象^[3]。”

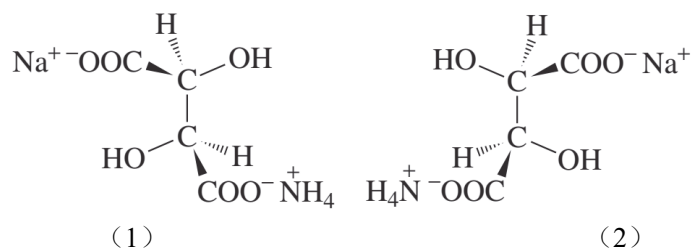


图 6 酒石酸铵钠盐左旋(1)和右旋(2)的结构

“他实在是太幸运了，竟然能发现这么微小的差别。”小 R 赞叹道。

“这可不单单是幸运，他用这么单调乏味的手工方式分离了异构体，有着超凡的耐心。不过他也确实幸运，用现在的眼光看来，可以用这种方法分离的酒石酸盐晶体是少之又少，他可以找到酒石酸铵钠盐，也是足够幸运。这个实验曾被评为化学史上最优美的实验，正是因为它的重要意义以及巴斯德的耐心与幸运。”馆长夸赞道。

小 R 若有所思地点了点头。

小 R 吸了吸鼻子：“诶？我怎么好像闻到柠檬的味道？”原来小 R 他们不知不觉走进了第二个展馆。

“只有柠檬的味道吗？”馆长问道，“你再闻闻？”

“还有橙子的味道！可是为什么这个展馆里会有这两种水果的味道呢？”小 R 突然灵光一闪，“难道这两种气味也是手性分子？”

“是啊！”馆长答道，“这两种分子就是柠檬烯(图 7)的一对对映异构体。*R*-柠檬烯具有橙子的气味，*S*-柠檬烯具有柠檬的气味。其中 *R* 和 *S* 用来命名不同分子构型。”

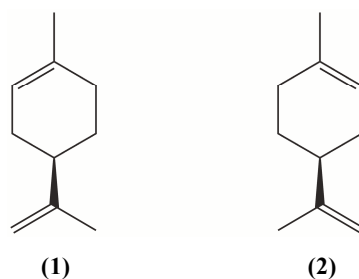


图 7 柠檬烯

(1) *R*-柠檬烯(橙子气味); (2) *S*-柠檬烯(柠檬气味)

“啊？”这时小 R 感到疑惑了，“可馆长爷爷，一对手性分子除了旋光性之外，其他的物理性质不应该是完全相同的吗？气味也是物理性质啊！”

“对呀！确实是这样！”馆长爷爷神秘地笑笑，“可我们的人体本就是手性的，你的鼻子也是手性的啊！”

小 R 听到馆长这句话，好像抓到了什么线索，可又不是全然明白。

馆长接着解释道：“我们的鼻子对应柠檬和橙子气味的受体，也是手性的。我们现在这么理解，假设你的两只手是鼻子上的手性受体。”馆长指了指小 R 的双手，接着又举起自己的双手说道：“我的两只手就分别代表两种气味，左手代表橙子，右手代表柠檬。”

“现在，柠檬气体的分子进到了你的鼻子，我们来握个手！”馆长伸出了右手，小 R 也自然地伸出自己的右手与其相握，“看，这时柠檬气味的分子就和它特异的受体结合啦！”

小 R 恍然大悟，他看了看自己垂下的左手：“是啊，当您伸出右手时，我不能伸出左手和您握手的，不然两只手要打架啦！”

小 R 畅快地呼吸着，柠檬与橘子的气味争先恐后地进入他的鼻腔，他开心地喊道：“手性分子被我吸进去啦！它们在和我鼻子上的受体握手呢！”

3 药物

兴奋过后，小 R 与馆长爷爷步入下一个场馆，馆中颜色却在渐渐变暗，一种暗沉的气氛袭来，感觉有些沉重。小 R 看见了一个雕塑，是一个婴儿，可他的四肢却十分奇怪，像是海豹的鳍。

“这是什么？”小 R 低声地问道。

“这是手性分子药物在人类历史上发生的最大一次灾难——20 世纪 60 年代发生的‘反应停’事件。当时，‘反应停’，也就是药物沙利度胺^[4](图 8)，在联邦德国、英国等国家作为治疗孕妇孕吐的药物上市，后来，大量患有短肢畸形病的婴儿出生，他们四肢变得就和海豹的鳍一样。最后发现，这些孩子的母亲，在妊娠期间都服用了反应停。”馆长的语气变得沉重，“而研究人员最终发现，沙利度胺是一种外消旋化合物，也就是不同构型的沙利度胺对半混合在一起，使得这种混合物失去了旋光性。而罪魁祸首，就是其中的 *S* 构型化合物，它具有致畸性。也正是因为这件事，我们开始对手性药物重视起来，作为药物，需要对不同的构型都进行检验。”

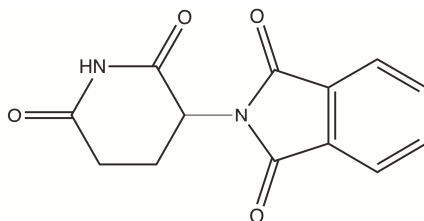


图 8 沙利度胺

“那我们现在能不能控制反应最后产生的药物只是其中一种镜像体呢？如果不可以，那不是很多药物都不能帮助人类治愈疾病了？”小 R 紧接着问道。

“现在当然是可以，通过不对称催化，我们已经制造出很多药物来造福人类。”馆长细细道来，“我们所借助的帮手，就是手性催化剂。”

“手性催化剂？它是如何进行催化的呢？”小 R 觉得很惊奇。

这时，馆长变魔术似地拿出了一副手套，将其中一只递给了小 R：“来，把它戴上。”

小 R 接过去，仔细辨认左右，就自然地将它套上了左手，便问馆长：“然后呢？”

“就是这样啦！这就是这手性催化剂的大致机理了。”馆长点点头，伸出一只手握成拳，“瞧，一个手性催化剂就像一只手套，它可以让手变成合适它的形状。因为手套一副有左右两只，它也可以与左右两只手配合。正如手性催化剂，由于它的手性，便也有两种构型，反应物可以通过手性催化剂，反应生成相对应的、我们需要的异构体。”

“竟然是这么神奇！”小 R 赞叹道。

“是啊！”馆长指了指旁边一个屏幕上显示的结构，“这就是一种由有机化学家野依良治发现的手性催化剂的配体(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene (BINAP)^[5](图 9)，他用钌取代铑与 BINAP 配位，使得产物有更高的选择性。为制药领域打开了新思路。也正是因为这项工作，他分享了 2001 年的诺贝尔化学奖。”

“当然，说到手性催化剂，就不得不提到我们中国自己的科学家——周其林院士，他发现了一种手性螺环配体^[6](图 10)，被称为‘周氏螺环配体’，他以这一配体为基本骨架，发展了一系列的手性螺环催化剂，尤其是其中的手性螺环铱催化剂^[7]，它在酮的不对称氢化反应中，催化数高达 450 万，是目前‘最高效的催化剂’。也正由于周其林院士在不对称催化领域的卓越贡献，他被授予了 2019 年度国家自然科学奖一等奖。”

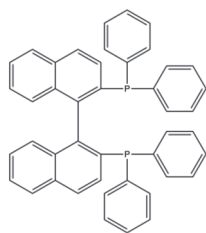


图 9 BINAP

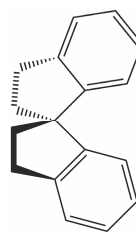


图 10 手性螺环配体

“太了不起了！”小 R 抑制不住心中的激动，听得热血澎湃。

此时，小 R 与馆长也快走到出口。

“这次博物馆之旅也快结束了！相信你有了些收获。”馆长慈祥地看着小 R 说道。

小 R 笑着点头，却突然又感到自己猛然下落。他突然惊醒，发现这一切都是梦，梦里的一切却都清晰地记着，回想着这神奇的经历，小 R 心想：“原来我讨厌的化学竟然可以被这样有趣地解释，而化学对人类竟也有这么大的影响，真是太神奇了。”

参 考 文 献

- [1] 陈江溪. 教育教学论坛, **2018**, 16, 65.
- [2] 周臻, 曹高. 化学教育, **2015**, 36 (10), 19.
- [3] 吴祺. 化学通报, **1995**, No. 3, 55.
- [4] 朱兰. 中国食品药品监管, **2019**, No. 9, 110.
- [5] Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- [6] Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581.
- [7] Xie, J. H.; Liu, X. Y.; Xie, J. B.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7329.